



Tomasz Rawa

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Doustne preparaty kwasu 5-aminosalicylowego w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego

Oral 5-aminosalicylic acid preparations in the treatment of ulcerative colitis

STRESZCZENIE

Kwas 5-aminosalicylowy (5-ASA) stanowi podstawę leczenia wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Stosowany jest zarówno w leczeniu indukcyjnym, jak i podtrzymującym. Dotychczas znane preparaty 5-ASA mają wiele wad. Najważniejszymi z nich są: mniej skuteczne działanie w lewej połowie okrężnicy i konieczność podawania leku

w dawkach podzielonych, przy użyciu wielu tabletek. Dlatego ostatnio opracowane zostały nowe formuły doustnych preparatów 5-ASA, które mogą być podawane raz dziennie i są skuteczne w lewostronnej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 3, 98–104

Słowa kluczowe: kwas 5-aminosalicylowy, mesalazyna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego

ABSTRACT

5-aminosalicylic acid (5-ASA) preparations remain the mainstay treatment in ulcerative colitis. Currently used 5-ASA agents have several disadvantages including limited effectiveness in patients with left sided colitis and poor adherence to treatment due to frequent daily dosing

and the necessity to take a large number of tablets. Recently, a new formulations of 5-ASA have been developed that can be taken once a day and are efficacious in the treatment of the left sided colitis.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 3, 98–104

Key words: 5-aminosalicylic acid, mesalazine, ulcerative colitis

WSTĘP

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest przewlekłą chorobą zapalną dotyczącą błony śluzowej odbytnicy i okrężnicy przebiegającą z okresami zaostrzeń oraz remisji. Dane na temat chorobowości wahają się w szerokich granicach od 0,5 do 24,5 przypadków na 100 tys. mieszkańców [1]. Zależnie od lokalizacji zmian chorobowych wyróżnia się trzy postacie wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Pierwszą z nich

jest zapalenie ograniczone wyłącznie do odbytnicy, które dotyczy 55% chorych. Drugą postać to zapalenie lewostronne, w którym zmiany sięgają zagięcia śledzionowego okrężnicy. Dotyczy ona około 30% chorych. Najrzadziej, bo w 15% przypadków występuje rozległe zapalenie, w którym choroba obejmuje także prawą połowę okrężnicy. W czasie trwania choroby u około 35% pacjentów z zapaleniem lewostronnym dochodzi do zagięcia także prawej połowy jelita grubego [2].

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Tomasz Rawa
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP
ul. Roentgena 5
02–781 Warszawa
tel.: (22) 546 23 23
faks: (22) 546 30 35
e-mail: trawa@coi.waw.pl

Tabela 1. Zastosowania kwasu 5-aminosalicylowego we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego

	Zasięg choroby (postać)	
	Rozległa i lewostronna	Odbytnica (proctitis)
Indukcja remisji: rzut łagodny	Leki doustne + wlewki	Czopki
Indukcja remisji: rzut umiarkowany	Leki doustne (wysokie dawki) + wlewki przez 2 tygodnie potem glikokortykosteroidy	Czopki + leki doustne lub czopki z glikokortykosteroidami
Leczenie podtrzymujące	Leki doustne stosowane raz dziennie	Czopki

Niezależnie od zasięgu zmian zapalnych, zarówno w zaostrzeniu choroby, jak i w okresie remisji lekami pierwszego rzutu podawanymi w celu jej indukcji, a potem jej podtrzymania, są preparaty kwasu 5-aminosalicylowego (5-ASA; mesalazyna) [3, 4].

Kwas 5-aminosalicylowy jest lekiem przeciwzapalnym o złożonym mechanizmie działania. Sposób działania przeciwzapalnego 5-ASA we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego jest wielokierunkowy i nie do końca poznany. Wydaje się, że główną rolę odgrywa działanie miejscowe (niesystemowe) na komórki błony śluzowej jelita grubego. W ich wnętrzu lek wpływa na szereg mechanizmów, efektem czego jest zahamowanie procesów prowadzących do zapalenia. Obecnie za najważniejsze działanie 5-ASA u chorych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego uważa się agonistyczny wpływ na podtyp γ jądrowego receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomu (PPAR, *peroxisome proliferator-activated receptor*) [5, 6]. Układ ten kontroluje zapalenie, proliferację komórek, ich apoptozę i wiele różnych funkcji metabolicznych. Ponadto działanie przeciwzapalne 5-ASA wynika z hamującego wpływu na aktywność cyklooksygenaz 1 i 2 [7] oraz syntezę interleukiny 1 [8]. Kwas 5-aminosalicylowy wpływa także na działanie jądrowego czynnika kappa B (NF- κ B) [9].

Działanie przeciwzapalne 5-ASA wynika z bezpośredniego wpływu na komórki błony śluzowej i zależy od jego miejscowego stężenia w danym odcinku jelita grubego [10]. Podstawowym problemem dotyczącym doustnych postaci 5-ASA w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest takie przygotowanie preparatu, aby mógł on w sposób nienaruszo-

ny pokonać żołądek, dwunastnicę i pozostałe odcinki jelita cienkiego. Ideałem byłby preparat, w którym 5-ASA będzie uwalniany w odpowiednio wysokim stężeniu wyłącznie w zmienionych chorobowo odcinkach jelita grubego. Takiego preparatu obecnie nie ma. W związku z tym w różnych postaciach wrzodziejącego zapalenia jelita grubego stosowane są leki doustne lub doodbytnicze bądź obydwie te postaci jednocześnie (tab. 1) [3, 4].

Obecnie w szerokiej praktyce stosuje się dwa rodzaje doustnych preparatów umożliwiających dostarczenie 5-ASA do jelita grubego. Pierwszą grupę stanowią preparaty zawierające wiązanie dwuazowe; drugą preparaty o przedłużonym lub opóźnionym uwalnianiu.

Pierwszym preparatem, którego skuteczność w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wykazano już ponad 50 lat temu była sulfasalazyna [11, 12]. Jest to prolek, zawierający dwie składowe: sulfapirydynę i 5-ASA, połączone ze sobą wiązaniem dwuazowym. Wiązanie to umożliwia przedostanie się preparatu w formie niezmienionej przez żołądek i jelito cienkie, aż do okrężnicy. Dopiero w jelicie grubym pod wpływem azoreduktaz bakteryjnych dochodzi do rozerwania tego wiązania, a w konsekwencji uwolnienia 5-ASA i sulfapirydyny. Sulfapirydyna jest wchłaniana, metabolizowana w wątrobie i wydalana z moczem [13]. Poza sulfasalazyną preparatami o podobnej budowie, które zawierają wiązanie dwuazowe są, niedostępne w Polsce, olsalazyna i balsalazyd. Największą wadą sulfasalazyny jest wysoki, sięgający 20%, odsetek pacjentów, którzy nie tolerują tego leku. Objawy uboczne są konsekwencją działania sulfapirydyny, a częstość ich występowania jest proporcjonalna do dawki leku [14]. Właśnie wysoki

odsetek działań niepożądanych sulfasalazyny leżał u podstawy badań nad innymi sposobami dostarczania 5-ASA do jelita grubego. Ich efektem było opracowanie doustnych preparatów, których uwalnianie jest opóźnione, czyli rozpoczyna się dopiero w dystalnym odcinku jelita krętego, lub których uwalnianie jest przedłużone — zaczyna się w dwunastnicy i obejmuje całe jelito cienkie oraz okrężnicę. W preparatach tych 5-ASA (mesalazyna) nie jest związany z żadną cząsteczką, która pełniłaby funkcję nośnika. Mesalazyna w preparatach o opóźnionym uwalnianiu występuje w formie tabletek dojelitowych i jest otoczona półprzepuszczalną żywicą (Eudragit firmy Evonik Rohm, Darmstadt, Niemcy), której obecność powoduje, że uwalnianie leku jest zależne od pH: Eudragit S (np. Asamax, Asacol) od pH 7, Eudragit L (np. Salofalk) od pH 6 [15, 16]. U chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego pH wynosi: żołądek — 1,94, jelito cienkie — 5,82, końcowy odcinek jelita krętego — 7,08, prawa połowa okrężnicy — 6,01, lewa połowa okrężnicy — 6,52 [17]. Dlatego uwalnianie mesalazyny wytwarzanej w formie tabletek dojelitowych rozpoczyna się dopiero w końcowym odcinku jelita krętego i przynajmniej w teorii obejmuje całe jelito grube.

Nieco innym preparatem jest Pentasa w tabletkach zawierająca mikrogranulki mesalazyny, które są powleczone etylocelulozą. Dzięki temu jej uwalnianie jest przedłużone i ciągłe, bo nie zależy od pH. Rozpoczyna się ono w dwunastnicy, a kończy w odbytnicy [16].

Skuteczność preparatów 5-ASA w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest dobrze udokumentowana. Metaanaliza 11 badań klinicznych, obejmująca łącznie 1598 chorych, wykazała niewielką przewagę sulfasalazyny nad mesalazyną w leczeniu podtrzymującym remisję. Natomiast metaanalizy badań klinicznych oceniających niepowodzenia w indukcji remisji nie wykazały istotnych różnic pomiędzy sulfasalazyną a mesalazyną [18]. Obecnie ocenia się, że skuteczność 5-ASA w indukcji remisji klinicznej w łagodnej do umiarkowanej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego wynosi 40–70%, a wskaźnik uzyskania pełnej (klinicznej, endoskopowej i histopatologicznej) remisji waha się w granicach 15–20% [19, 20].

Najwyższą skuteczność doustne preparaty 5-ASA wykazują u chorych z rozległą postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. W tej grupie chorych skuteczność sulfasalazyny stosowanej w dawce 4–6 g/dobę (dawka po-

dzielona na 4) w indukcji remisji klinicznej sięga nawet 80%, a endoskopowej — 50% [21, 22]. Inne preparaty 5-ASA (olsalazyna, balsalazyd, różne preparaty mesalazyny) mają skuteczność zbliżoną do sulfasalazyny [19, 23–27]. Natomiast w leczeniu połączonym z doodbytnicznymi preparatami 5-ASA w postaci wlewek, skuteczność w rozległej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest najwyższa i wynosi 89% [28, 29].

Nieco gorzej działają preparaty doustne u pacjentów z lewostronną postacią wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Skuteczność 5-ASA u tych chorych waha się w granicach 40–80% w indukcji remisji przy dawce dobowej sulfasalazyny 4–6 g podzielonej na cztery [21, 22] lub 2–4,8 g mesalazyny podzielonej na trzy [19, 26, 30, 31]. Znacznie wyższa jest natomiast skuteczność zarówno w indukcji, jak i podtrzymywaniu remisji preparatów doodbytnicznych w formie wlewek, które sięgają zagięcia śledzionowego [32–34]. Wynosi ona co najmniej 80% i wynika z uzyskania wysokiego stężenia leku w miejscu zapalenia, co przy wysokiej jednorazowej dawce ma dodatkowe znaczenie [32].

W zapaleniu ograniczonym wyłącznie do odbytnicy lekami z wyboru są czopki, które są skuteczniejsze od preparatów doustnych [35, 36]. Stosowane w dawce 2 razy po 500 mg, pozwalają na utrzymanie remisji przez okres jednego roku u 90% chorych. Dawka mniejsza o połowę pozwala na utrzymanie remisji u 64% pacjentów [37, 38]. Analizując dane o skuteczności preparatów 5-ASA, można stwierdzić, że najwyższą skuteczność lek ten wykazuje tam, gdzie dany preparat osiąga najwyższe miejscowe stężenie: leki doustne — prawa połowa okrężnicy, preparaty doodbytnicze — w zasięgu swojego działania.

Ograniczona skuteczność doustnych preparatów 5-ASA jest spowodowana kilkoma przyczynami. Jedną z nich jest to, że aż około 30% leku wchłania się z przewodu pokarmowego. Oznacza to, że tylko 70% przyjętej dawki 5-ASA pozostaje w świetle jelita. W konsekwencji jego stężenie na ścianie jelita grubego, zwłaszcza w jego dalszych odcinkach, jest zbyt niskie by wywołać efekt terapeutyczny [39, 40]. Ponadto, wbrew założeniom teoretycznym, doustne preparaty nie są uwalniane z jednakową mocą na całej długości jelita. Wykazano, że ich stężenie jest istotnie większe w prawej połowie okrężnicy, a w jej dalszych odcinkach i w odbytnicy jest znacząco niższe. Wiele badań wskazuje, że dostępność leku

waha się w granicach 43–72% [41–43]. Ograniczona dostępność sulfasalazyny jest prawdopodobnie wynikiem zmienności flory bakteryjnej, co wpływa na aktywność azoreduktaz i ostatecznie uwalnianie 5-ASA. Natomiast wahania dostępności pozostałych preparatów 5-ASA są jak się wydaje wynikiem zmiennej, często niższego pH w okrężnicy, co zmniejsza ich uwalnianie w jelicie [44, 45].

Wykazano, że zwiększenie dawki pozwala na uzyskanie lepszych wyników leczenia. Jednak samo zwiększenie dawki leku nie rozwiązuje problemu jego niskiego stężenia i tym samym ograniczonej skuteczności w lewej połowie okrężnicy i w odbytnicy. Z tego powodu obecnie według ostatnich zaleceń *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) z 2008 roku [3] i *American College of Gastroenterology* (ACG) z 2010 roku [4] lewostronne zapalenie jelita w okresie zaostrzenia powinno być leczone przede wszystkim przy pomocy wlewk doodbytniczych zawierających mesalazynę. Natomiast w postaci rozległej wrzodziejącego zapalenia jelita grubego obok preparatów doustnych (sulfasalazyna w dawce 4–6 g lub mesalazyna w dawce do 4,8 g/d.), 5-ASA powinien być stosowany także w formie wlewk doodbytniczych. Takie połączenie pozwala na uzyskanie skuteczności w indukcji remisji sięgającej 89% (tab. 1) [46].

Warunkiem utrzymania remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest stałe przyjmowanie 5-ASA. Udowodniono, że zaprzestanie regularnego stosowania leków 5-krotnie zwiększa ryzyko nawrotu choroby w okresie 2 lat [47, 48], a koszt leczenia jej zaostrzenia jest 2–3 razy wyższy niż terapii podtrzymującej. W przypadku hospitalizacji koszty te są niemal 20 razy wyższe [49]. Z drugiej strony wiadomo, że tylko 40–60% pacjentów w okresie remisji wrzodziejącego zapalenia jelita grubego przyjmuje leki zgodnie z zaleceniami lekarza [50]. Za główną przyczynę nieprzyjmowania leków uważa się niewygodę ich stosowania związaną z dużą liczbą tabletek, dawkowaniem kilka razy dziennie, a w odniesieniu do preparatów doodbytniczych również drogą podania [43, 48, 51]. Częściej leków nie przyjmują mężczyźni, osoby samotne i zapracowane [52].

W związku z tym, że główną przyczyną niestosowania się do zaleceń lekarskich jest konieczność przyjmowania dużej liczby tabletek i to kilka razy dziennie, w ostatnich latach opracowano nowe preparaty mesalazyny. W preparatach tych zmieniono formułę uwalnia-

nia substancji czynnej, na umożliwiającą jej stosowanie raz dziennie. Takimi preparatami są: Multimatrix System Mesalamine (MMX, Lialda) oraz preparat mesalazyny w postaci granulatu (Pentasa).

W preparacie MMX tabletkę otoczona jest polimerową otoczką, której rozpuszczenie zależy od pH i następuje dopiero w dystalnej części jelita krętego. Właściwym lekiem jest mesalazyna wbudowana w lipofilną macierz, która ulega dyspersji i nabiera właściwości hydrofilnych. Dzięki temu pod wpływem treści jelitowej przekształca się w żel, z którego powoli i stopniowo na całej długości jelita uwalniana jest mesalazyna. Postać MMX mesalazyny jest tak samo skuteczna jak inne preparaty 5-ASA w indukcji remisji łagodnej, umiarkowanej i ciężkiej postaci wrzodziejącego zapalenia jelita grubego oraz w leczeniu podtrzymującym [53]. Dodatkowo wykazano, że lek ten podawany w dawce jednorazowej ma taką samą skuteczność jak w dawce podzielonej. Zatem obecnie zaleca się, aby postać MMX mesalazyny stosować raz dziennie w celu indukcji remisji 4,8 g (4 tabl.), a w celu jej podtrzymania 2,4 g (2 tabl.) [54–57].

Innym, dostępnym w Polsce i podlegającym refundacji nowym preparatem doustnym 5-ASA jest granulaty Pentasy. Jest to wolno uwalniająca się postać wielocząsteczkowej granulowanej mesalazyny, która jest pokryta półprzepuszczalną, niewrażliwą na zmianę pH błoną z etylocelulozy, co pozwala na powolne uwalnianie leku. W przeciwieństwie do innych preparatów mesalazyny, mikrogranulki Pentasy ulegają dezintegracji w dwunastnicy. Mimo to większość leku dostaje się do okrężnicy co powoduje, że 5-ASA uwalniania jest w całym przewodzie pokarmowym, także w lewej połowie okrężnicy [64, 65]. Farmakologiczny profil granulowanych postaci mesalazyny w preparacie Pentasa podawanej w saszetkach umożliwia jej stosowanie raz na dobę [66], zarówno w indukcji remisji (4,0 g) oraz w leczeniu podtrzymującym (2,0 g). Skuteczność preparatu Pentasa w indukcji i podtrzymaniu remisji przekracza 70% [58, 59].

W oddzielnie przeprowadzonych badaniach nad nowymi preparatami mesalazyny wykazano, że są one bardziej skuteczne zarówno w indukcji, jak i leczeniu podtrzymującym w dawce jednorazowej niż podzielonej, a skuteczność ich jest porównywalna z innymi preparatami 5-ASA [58–60]. Bardziej szczegółowe analizy wskazują na ich wysoką skuteczność w indukcji i podtrzymaniu remisji także w le-

wostronnej postaci wrzodzącego zapalenia jelita grubego [61–63].

Niedawno zakończono unikatowe badanie nad skutecznością granulatu Pentasy. Oryginalność tego badania polegała na ocenie skuteczności tego leku w uzyskaniu i utrzymaniu remisji klinicznej i endoskopowej w leczeniu podtrzymującym u pacjentów z wyłącznie lewostronną postacią wrzodzącego zapalenia jelita grubego. W badaniu tym uzyskano wygojenie błony śluzowej u 84,4% chorych przy dawkowaniu raz dziennie (2,0 g) i 78,8% chorych przy dawkowaniu dwa razy dziennie ($2 \times 1,0$ g). Natomiast skuteczność w uzyskaniu remisji klinicznej i endoskopowej oceniono na 71% przy dawce jednorazowej i 63% przy dawce podzielonej [63]. Dobre wyniki tego badania mają duże znaczenie. Pozwalają bowiem na wykorzystanie tego leku nie tylko u chorych z rozległą postacią wrzodzącego zapalenia jelita, ale także u osób z lewostronnym zapaleniem w dawce jednorazowej, co jest jednym z ważniejszych czynników wpływających na akceptację prze-wlekłego leczenia [45].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że wszystkie dostępne doustne preparaty 5-ASA mają zbliżoną skuteczność w leczeniu wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Zależy ona od uzyskania odpowiednio wysokiego

stężenia substancji czynnej w miejscu zapalenia. Większość badań nad 5-ASA oceniała skuteczność tego leku we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego niezależnie od lokalizacji zmian. Dlatego standardowe leczenie oparte jest na tabletkach, wlewkach lub czopkach [3, 4, 33, 46, 64]. Dotychczas proponowane sposoby leczenia preparatami 5-ASA są słabo akceptowane zwłaszcza w terapii podtrzymującej [64], co znacząco obniża skuteczność leczenia, powodując wzrost ryzyka nawrotu choroby, kosztów leczenia, a ostatecznie także zwiększa ryzyko kolektomii i raka jelita grubego. Z tego powodu podkreśla się konieczność opracowania nowych, lepiej akceptowanych zasad leczenia podtrzymującego przy użyciu preparatów 5-ASA w okresie remisji wrzodzącego zapalenia jelita grubego. Ważnym krokiem w celu poprawy skuteczności leczenia jest pojawienie się nowych postaci mesalazyny, takich jak Pentasa w postaci granulatu czy MMX. Wykazano, że leki te stosowane w dawce jednorazowej mają podobną skuteczność co tradycyjne preparaty 5-ASA. Są także lekami skutecznymi w podtrzymaniu remisji również u chorych z lewostronnym zapaleniem jelita grubego, co wynika wprost z badań nad Pentasą, a pośrednio także z prób klinicznych przeprowadzonych z innymi lekami.

Tabela 2. Najważniejsze informacje

Najważniejsze informacje
Skuteczność wszystkich preparatów 5-ASA we wrzodzącym zapaleniu jelita grubego jest zbliżona
Stale przyjmowanie 5-ASA w remisji zmniejsza ryzyko nawrotu choroby, kolektomii i raka jelita grubego
Nowe doustne preparaty mesalazyny (w Polsce dostępna tylko Pentasa) mogą być stosowane raz dziennie, także w postaci lewostronnej, zarówno w leczeniu podtrzymującym, jak i w okresie zaostrzenia

Piśmiennictwo

1. Lakatos P.L. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down? *World J. Gastroenterol.* 2006; 12: 6102–6108.
2. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. Course of ulcerative colitis: Analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994; 107: 3–11.
3. Travis S.P.L., Stange E.F., Lémann M. i wsp. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: current management. *J. Crohn's Colitis* 2008; 2: 24–62.
4. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am. J. Gastroenterol.* 2010; 105: 500–523.
5. Dubuquoy L., Rosseaux C., Thueru X. PRAR γ as a new therapeutic target in inflammatory bowel diseases. *Gut* 2006; 55: 1341–1349.
6. Rousseaux C., Lefebvre B., Dubuquoy L. i wsp. Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J. Exp. Med.* 2005; 201:1205–1215.
7. Mahida Y.R., Lamming C.E., Gallagher A. i wsp. 5-Aminosalicylic acid is a potent inhibitor of interleukin 1 beta production in organ culture of colonic biopsy specimens from patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1991; 32: 50–54.
8. Stenson W.F., Lobos E. Sulfasalazine inhibits the synthesis of chemotactic lipids by neutrophils. *J. Clin. Invest.* 1982; 69: 494–497.

9. Egan L.J., Mays D.C., Huntoon C.J. i wsp. Inhibition of interleukin-1-stimulated NF-kappaB RelA/p65 phosphorylation by mesalamine is accompanied by decreased transcriptional activity. *J. Biol. Chem.* 1999; 274: 26448–26453.
10. Frieri G., Giacomelli R., Pimpo M.T. i wsp. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2000; 47: 410–414.
11. Misiewicz J.J., Lennard-Jones J.E., Connell A.M. i wsp. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy for ulcerative colitis. *Lancet* 1965; 1: 185–188.
12. Bargen J.A. Treatment of ulcerative colitis with salicylazosulphapyridine. *Med. Clin. North Am.* 1949; 33: 935.
13. Peppercorn M.A., Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazo-sulphapyridine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1972; 181: 555–562.
14. Peppercorn M.A., Goldman P. Distribution studies of salicylazosulphapyridine and its metabolites. *Gastroenterology* 1973; 64: 240–245.
15. De Vos M., Verdier H., Schoonjans R. i wsp. Concentrations of 5-ASA and Ac-5-ASA in human ileocolonic biopsy homogenates after oral 5-ASA preparations. *Gut* 1992; 33: 1338–1342.
16. Desreumaux P., Ghosh S. Review article: Mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid-new evidence. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 24 (supl. 1): 2–9.
17. Rubin D.T., Mikolajczyk A., Surma B. Measurement of luminal pH in patients with mildly to moderately active UC: a pilot study using SMARTpill pH. *Gastroenterology* 2009; 135 (S1): A-349.
18. Sutherland L., Macdonald J. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; 2–24.
19. Sninsky C.A., Cort D.H., Shanahan F. i wsp. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderately active ulcerative colitis. A multicenter trial. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115: 350–355.
20. Hanauer S.B., Sandborn W.J., Kornbluth A. i wsp. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active disease. *Ascend II Trial. Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 2478–2485.
21. Baron J.H., Connell A.M., Lennard-Jones J.E. i wsp. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; 1: 1094–1096.
22. Dick A.P., Grayson M.J., Carpenter R.G. i wsp. Controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut* 1964; 5: 437–442.
23. Green J.R., Lobo A.J., Holdsworth C.D. i wsp. Balsalazide is more effective and better tolerated than mesalamine in the treatment of acute ulcerative colitis. *The Abacus Investigator Group. Gastroenterology* 1998; 114: 15–22.
24. Levine D.S., Riff D.S., Pruitt R. i wsp. A randomized, double blind, dose-response comparison of balsalazide (6.75 g), balsalazide (2.25 g), and mesalamine (2.4 g) in the treatment of active, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 1398–1407.
25. Pruitt R., Hanson J., Safdi M. i wsp. Balsalazide is superior to mesalamine in the time to improvement of signs and symptoms of acute mild-to-moderate ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97: 3078–3086.
26. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 1625–1629.
27. Hanauer S., Schwartz J., Robinson M. i wsp. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. *Pentasa Study Group. Am. J. Gastroenterol.* 1993; 88: 1188–1197.
28. Safdi M., De Micco M., Sninsky C. i wsp. A double-blind comparison of oral vs. rectal mesalamine vs. combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 1867–1871.
29. d'Albasio G., Pacini F., Camarri E. i wsp. Combined therapy with 5-aminosalicylic acid tablets and enemas for maintaining remission in ulcerative colitis: a randomized double-blind study. *Am. J. Gastroenterol.* 1997; 92: 1143–1147.
30. Kruis W., Schreiber S., Theuer D. i wsp. Low dose balsalazide (1.5 g twice daily) and mesalazine (0.5 g three times daily) maintained remission of ulcerative colitis but high dose balsalazide (3.0 g twice daily) was superior in preventing relapses. *Gut* 2001; 49: 783–789.
31. Green J.R., Gibson J.A., Kerr G.D. i wsp. Maintenance of remission of ulcerative colitis: a comparison between balsalazide 3 g daily and mesalazine 1.2 g daily over 12 months. *ABACUS Investigator Group. Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998; 12: 1207–1216.
32. Cohen R.D., Woseth D.M., Thisted R.A. i wsp. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1263–1276.
33. Regueiro M., Loftus E.V. Jr, Steinhart A.H. i wsp. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 979–994.
34. Regueiro M., Loftus E.V. Jr, Steinhart A.H. i wsp. Clinical guidelines for the medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: summary statement. *Inflamm. Bowel Dis.* 2006; 12: 972–978.
35. Campieri M., De Franchis R., Bianchi Porro G. i wsp. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) suppositories in the treatment of ulcerative proctitis or distal proctosigmoiditis. A randomized controlled trial. *Scand. J. Gastroenterol.* 1990; 25: 663–668.
36. D'Arienzo A., Panarese A., D'Armiento F.P. i wsp. 5-Aminosalicylic acid suppositories in the maintenance of remission in idiopathic proctitis or proctosigmoiditis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Gastroenterol.* 1990; 85: 1079–1082.
37. Hanauer S., Good L.I., Goodman M.W. i wsp. Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 1749–1754.
38. d'Albasio G., Paoluzi P., Campieri M. i wsp. Maintenance treatment of ulcerative proctitis with mesalazine suppositories: a double-blind placebo-controlled trial. *The Italian IBD Study Group. Am. J. Gastroenterol.* 1998; 93: 799–803.
39. Hussain F.N., Ajan R.A., Riley S.A. Dose loading with delayed-release mesalazine: a study of tissue drug concentrations and standard pharmacokinetic parameters. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 49: 323–330.
40. Aumais G., Lefebvre M., Tremblay C. i wsp. Rectal tissue, plasma and urine concentrations of mesalazine after single and multiple administrations of 500 mg suppositories to healthy volunteers and ulcerative proctitis patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 93–97.
41. Bernal I., Domènech E., Garcia-Planella E. i wsp. Medication-taking behaviour in a cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 2165–2169.

42. López-San Román A., Bermejo F., Carrera E. i wsp. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2005; 97: 249–257.
43. Shale M.J., Riley S.A. Studies of compliance with delayed-release mesalazine therapy in patients with inflammatory bowel disease *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003; 18: 191–198.
44. Raimundo A.H., Evans D.F., Rogers J., Silk D.B.A. Gastrointestinal pH profiles in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 102: A681.
45. Nugent S.G., Kumar D., Rampton D.S. i wsp. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut* 2001; 48: 571–577.
46. Marteau P.H., Probert C.S., Lindgren M. i wsp. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomized, double blind placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960–965.
47. Kane S., Huo D., Aikens J. i wsp. Medication non-adherence and outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am. J. Med.* 2003; 114: 39–43.
48. Hjortswang H., Jarnerot G., Curman B. i wsp. The influence of demographic and disease-related factors on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15: 1011–1020.
49. Bassi A., Dodd S., Williamson P. i wsp. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: A single centre retrospective study. *Gut* 2004; 53: 1471–1478.
50. Kane S.V., Cohen R.D., Aikens J.E., Hanauer S.B. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 2929–2933.
51. Cervený P., Bortlík M., Kubena A. i wsp. Nonadherence in inflammatory bowel disease: results of factor analysis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2007; 13: 1244–1249.
52. Hawthorne A.B., Rubin G., Ghosh S. Review article: Medication non-adherence in ulcerative colitis – strategies to improve adherence with mesalazine and other maintenance therapies. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 1157–1166.
53. Kamm M.A., Sandborn W.J., Gassull M. i wsp. Once-daily, high concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 66–75.
54. Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Sandborn W.J. i wsp. Randomised trial, of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 57: 893–902.
55. Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Poddu P. i wsp. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2007; 5: 95–102.
56. Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Karlstadt R. i wsp. MMX mesalamine is effective for the maintenance of ulcerative colitis remission in both left-sided and extensive disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102 (supl.): 462.
57. Kamm M.A., Lichtenstein G.R., Sandborn W.J. i wsp. Effects of extended MMX mesalamine therapy for acute, mild-to-moderate ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2009; 15: 1–8.
58. Dignass A.U., Bokemeyer B., Adamek H. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 7: 762–769.
59. Farup P.G., Hinterleitner T.A., Lukas M. i wsp. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 2001; 7: 237–242.
60. Kruis W., Kiudelis G., Racz I. i wsp. Once daily versus three Times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: A double-blind, double-dummy, randomized, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233–240.
61. Prantera C., Viscido A., Biancone L., Francavilla A. i wsp. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMx. *Inflamm. Bowel Dis.* 2005; 11: 421–427.
62. Gorelov I.A., Pokrotnieks J., Horynski M. i wsp. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut* 2009; 58: 233–240.
63. Bokemeyer B., Hommes D., Gill I. i wsp. Mesalazine in left-sided ulcerative colitis: Efficacy analyses from the PODIUM trial on maintenance of remission and mucosal healing. *J Crohns Colitis* 2011; doi:10.1016/j.2011.10.006.
64. Prantera C., Kohn A., Campieri M. i wsp. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009; 30: 908–918.